

明 細 書

血液浄化用中空糸膜及びこれを用いた血液浄化器

技術分野

- [0001] 本発明は血液浄化用中空糸膜及びこれを用いた血液浄化器に関する。詳しくは腎不全などの治療に用いる中空糸膜において、生体適合性および溶質除去性能に優れた中空糸膜及びこれを用いた血液浄化器に関する。

背景技術

- [0002] 中空糸膜を用いた血液浄化療法として、血液透析療法による慢性腎不全の治療や、アフェレーシス療法等が広く行なわれている。中でも、血液透析療法においては、治療方法の進歩とともに血液透析患者数は大幅に増え続け、例えば、日本国内の透析患者はすでに20万人を超え、長期的に血液透析を行う患者も増加している。

このような状況において、透析期間の長期化に伴う尿毒症物質の特定部位への蓄積による障害や、特定の尿毒症物質の除去不良に起因する代謝異常等の様々な透析合併症が問題視されており、透析合併症の原因となる尿毒症物質を積極的に除去することにより、透析患者のQOL (quality of life) を改善しようとする治療方法が試みられている。

- [0003] かかる目的のもと、血液浄化用中空糸膜においては、主に中空糸膜の膜構造、膜組成および膜物性を検討して特定物質の透過性を改善する検討が数多くなされている。具体的には、尿毒症蛋白質(低分子量蛋白質とも称される)を除去するための膜の大孔径化、さらには、生体に有用なアルブミンの透過またはロスを抑制しつつ、それより分子量の小さい低分子量蛋白質を透過させるような分画性の改善、あるいは、低分子量蛋白質に限らず、荷電を有する低分子の非蛋白性尿毒症物質をより選択的に透過させるための膜表面特性の改善等を例示することができる。

透析治療の長期化により顕在化する合併症で、尿毒性の低分子量蛋白質に起因する合併症の代表的な例として、透析アミロイドーシスがよく知られている。これに対しては、生体に有用なアルブミンの透過を抑制しつつ、透析アミロイドーシスの原因物質である β_2 -マイクログロブリンの除去性能を向上させるべく、中空糸膜の分画性

をシャープにするための改善が種々検討されている。また、透析アミロイドーシスをさらに効果的に改善するために、 β_2 -ミクログロブリンと同様に尿毒性の低分子量蛋白質である α_1 -ミクログロブリンも除去しようとする検討もなされている。

- [0004] 例えば、特許文献2には、膜内表面近傍の緻密層に親水性高分子を集中させ、膜の透過のバランスを改善し、高い透水性を有するにもかかわらず蛋白のリークが少ない膜が開示されている。しかし、本特許文献の詳細な説明中、段落[0062]に「アルブミンを透過しないとはアルブミンの透過率が5%以下である」と定義してある通り、アルブミンの透過率に対する認識は寛容であり満足のいくものではない。また、透水性に対してアルブミンのリークが少ないという、孔径が小さければ達成できる程度の記述に留まり、低分子蛋白質同士の分画性に関する記載も示唆もないので、長期透析の合併症改善に対する有用性は不明である。

低分子蛋白とアルブミンの分画性を具体的に開示したものとしては、特許文献3や4を例示することができる。特許文献3には、製膜条件をコントロールして選択分離層である緻密層を厚くすることによって多層での濾過を可能にし、選択分離能を高める方法が開示されている。この方法によれば、低分子蛋白が十分除去できる程に孔径が大きいにもかかわらず、アルブミンのリークを抑えることが可能である。また、特許文献4には、分子量4万のポリビニルピロリドンの透過率とアルブミンの透過率を特定した血液浄化膜が開示されている。ここでいうポリビニルピロリドンの透過率とは、低分子量蛋白質である β_2 -ミクログロブリンの透過率に対応する指標であり、アルブミンの透過率を抑制しつつ β_2 -ミクログロブリンを除去できる中空糸膜が開示されている。

- [0005] 一方、透析治療の長期化により顕在化する合併症には、低分子蛋白質だけではなく、はるかに低分子量の尿毒症物質の蓄積に起因する合併症も知られている。その代表例としては、荷電性の無機物質であるリン酸イオンの体内濃度が高いために起こる骨代謝異常がある。これに対しては、その原因物質であるリンの除去性能を向上させるために、主として中空糸膜の表面特性の改善が種々検討されている。リンの除去性能を決定する因子としては、血液に接触する部分、すなわち中空糸膜の内表面の荷電が重要な因子だと思われる。荷電を表す指標の一つとしてゼータ電位がある

が、ゼータ電位が負になるに伴いリン除去性能は減少し、反対にゼータ電位が正になるとリンの除去性能が向上することが一般に知られている(非特許文献1)。一般的に、膜表面のゼータ電位が0mV以上の正荷電を帯びていると、細胞膜の表面が負荷電を帯びている血小板等の血球細胞が膜表面に吸着しやすくなるという報告があり、特に血小板が付着して活性化すると、血液凝固系の活性化を惹起する結果、残血性が悪くなる等の現象が起こりやすく、抗血栓性が劣るといわれている。

反対に、血液透析療法において負荷電の強い中空糸膜を使用すると、電気的な反発によってリンの除去性能が低下するのみならず、ブラジキニン値が上昇しアナフィラキシー様反応を起こす一因となる。ブラジキニン値の上昇はACE阻害剤の使用によりさらに高まるため、強い負荷電膜では使用時には嚴重な注意が必要である。従って、膜の抗血栓性を損なわず、アナフィラキシーを防止しつつ、しかもリンの除去性能を高めるためには、負荷電の分布や荷電の大きさを厳密に制御した膜が必要だと思われた。

[0006] 例えば、特許文献1には、内表面にマイナス側の荷電を持ち、内表面より外面に向かってよりプラス側の荷電を持つ複合中空糸膜について記載されている。しかし、内表面の荷電を適度な負荷電にすることを見出していないためか、リンの除去性能は十分とはいえなかった。具体的には、この明細書には、膜面積が 1.0m^2 のモジュールのリンクリアランスが $132\text{mL}/\text{分}$ というデータが記載されているが、この値から得られるリンの総括物質移動係数に基づいて膜面積が 1.5m^2 相当のリンクリアランスを試算すると、 $156\text{mL}/\text{分}$ という低いクリアランスしか得られないことが分かる。また、特許文献4は、疎水性高分子と親水性高分子からなるポリマーブレンド膜であるが、内表面の荷電については考慮されていない。また、非特許文献1には、前述の通り膜表面のゼータ電位とリン除去性能について一般論が記載されているが本願のような疎水性高分子と親水性高分子からなるポリマーブレンド膜のように膜表面の性状がより複雑化すると思われる系について直ちに示唆するような記載は無い。

[0007] このように、様々な長期透析の合併症を改善する目的において、血液浄化用中空糸膜の改善が種々検討されているが、何れにおいても、個々の合併症の改善に対して十分満足できるスペックの中空糸膜が得られているとはいえなかった。また、何れ

においても、問題視している個々の合併症の原因物質を除去することだけを専ら意図しており、例えば、荷電性の無機物質を十分に除去しつつ、低分子量蛋白質も十分に除去することにより、合併症の改善により効果的となるような中空糸膜を見出すには至っていない。

特許文献1:特開平4-7024号公報

特許文献2:特開平4-300636号公報

特許文献3:特開平10-243999号公報

特許文献4:特開2003-33432号公報

非特許文献1:「血液透析スタッフのためのハイパフォーマンスマンブレン」、東京医学社刊、1990年、p130-131

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0008] 本発明者らは、前述した様々な長期透析合併症に対する中空糸膜の改善状況、特に近年の中空糸膜の大孔径化を鑑みれば、低分子無機物質は本来もつと除去されるべきであり、低分子量無機物質を除去する技術がまだ不十分であるとの認識に至り、この点から改善することが先決と考えた。すなわち、本発明の主目的は、骨代謝異常の原因となる生体内へのリン酸イオンの蓄積を改善すべく、抗血栓性を損なうことなくリンの除去性能を高めた中空糸膜及びこれを用いた血液浄化器を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者らは、抗血栓性を損なわず、負荷電過剰による副作用の可能性も低く、しかもリンの除去性能に優れる血液浄化用中空糸膜を得るべく鋭意検討した。その結果、特定の膜構造および膜組成の中空糸膜において、膜内表面の荷電に極めて有用な範囲が存在することを見出した。より具体的には、一定の測定条件下で、中空糸膜内表面のゼータ電位が -3.0mV より大きく 0mV 未満という限られた範囲において、前記目的が達成できることを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は、以下に関するものである。

(1)疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜において、当該中空糸膜の中

中空糸内側にのみ電解質溶液が流動するように外表面側を樹脂包埋したサンプルを使用して0.001モル／リットルの塩化カリウム水溶液を電解質として測定した場合の中空糸膜内表面のゼータ電位がpH7.5において-3.0mVより大きく0mV未満であることを特徴とする血液浄化用中空糸膜。

(2) 前記中空糸膜が、

(a) 重量平均分子量4万のポリビニルピロリドン水溶液を用いた濾過試験において、ポリビニルピロリドン篩係数が45%以上で、

(b) 牛血清を用いた濾過試験において、アルブミンの篩係数が0.6%以下で、

(c) 中空糸膜への蛋白吸着量が $65\text{mg}/\text{m}^2$ 以下で、

(d) 中空糸膜の破断強度が $60\text{kg}/\text{cm}^2$ 以上で、

(e) 中空糸膜の破断伸度が60%以上である、

前記(1)に記載の血液浄化用中空糸膜。

(3) 疎水性高分子が、ポリスルホン系樹脂である前記(1)又は(2)に記載の血液浄化用中空糸膜。

(4) 親水性高分子が、ポリビニルピロリドンである前記(1)～(3)のいずれかに記載の血液浄化用中空糸膜。

(5) (f) 中空糸膜中のポリビニルピロリドン濃度が3.0～5.0重量%である、

前記(4)に記載の血液浄化用中空糸膜。

(6) リンの総括物質移動係数が、 $0.040\text{cm}/\text{分}$ 以上である前記(1)～(4)に記載の血液浄化用中空糸膜。

(7) (g) 緻密層の厚さが $1\sim 5\mu\text{m}$ である、

前記(1)～(6)のいずれかに記載の血液浄化用中空糸膜。

(8) 前記(1)～(7)のいずれかに記載の中空糸膜を透析液流通用の二本のノズルを有する筒状容器の内部に收容し、中空糸膜の中空内部と中空外部とを膜壁により隔絶するように容器の両端をポッティング加工し、その両端に血液流通用のヘッダーキャップを取り付けた血液浄化器。

(9) 膜面積 1.5m^2 におけるリンのクリアランスが $180\text{mL}/\text{分}$ 以上である前記(8)に記載の血液浄化器。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、特定の膜構造および膜組成の血液浄化用中空糸膜において、膜内表面のゼータ電位を -3.0mV より大きく 0mV 未満の範囲に限定することにより、抗血栓性を損なわずにリンの除去性能を高くすることができる。

また、本発明によれば、リンの除去性能に優れるだけではなく、低分子量蛋白質とアルブミンとの分画性にも優れた中空糸膜も見出している。

従って、本発明の中空糸膜及びこれを用いた血液浄化器は、骨代謝異常のみならず、透析アミロイドーシス等の改善にも有用であり、長期透析合併症をより効果的に改善するのに適している。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、本発明の中空糸膜のクリンプ形状を示す模式図である。

符号の説明

- [0012] 1 波長
2 振幅

発明を実施するための最良の形態

[0013] 以下、本発明について詳細に説明する。

本発明の中空糸膜は、膜の内表面から外表面までが一体的に連続した構造からなり、 $0.001\text{mol(モル)}/\text{L(リットル)}$ の塩化カリウム水溶液の電解質を用いてゼータ電位を測定した時、血液と同等のpHであるpH7.5において -3.0mV より大きく、 0mV 未満であるので、抗血栓性を保ちつつリンの除去性能を高めることができる。

本発明の中空糸膜の構造は、膜の内表面から外表面までが一体的に連続した構造であるが、ここでいう膜の内表面から外表面までが一体的に連続した構造とは、特許文献1にあげた複合中空糸膜のように外表面と内表面が異なる化学組成ではなく、同一の成分から連続して製膜される構造をいう。また、特許文献1で開示されているように、製膜後に中空糸膜内表面または外表面を化学的に修飾する等の処理を行わず、膜の内表面から外表面まで構成している化学物質が同一の一次構造を持つことをいう。

このような膜構造および膜組成の中空糸膜において、ゼータ電位が0mV以上であれば正荷電膜となり、細胞膜表面が負荷電に帯電した血小板等の付着が急激に増えて抗血栓性が劣るため、避けるべきである。反対に、本発明者らの知見によれば、ゼータ電位が-3mV以下になるとリンの除去性能が急激に低下していた。特に、膜面積を一定にしたモジュールに組んでクリアランスを測定すると、-3.0mVを境にリンクリアランスが5ポイント以上も変化しており、その変化は、非特許文献1に記載されているようにゼータ電位の変化に対して直線的ではなかった。この詳細な理由は定かではないが、一般的に負荷電を帯びている疎水性高分子の表面が製膜の過程で親水性高分子によってマスクされる際に、親水性高分子の分布や配置の仕方によって表面荷電が大きく変化する領域が存在したのではないかと推察される。従って、非特許文献1に記載されているような単一組成の膜における現象のように単純ではないと推定される。

なお、本発明でいう抗血栓性を保ちながらとは、特に限定はしないが、後述する血小板付着評価で付着量が 3.0×10^4 個/cm²以下であることが好ましく、さらに 1.0×10^4 個/cm²であることが好ましい。

[0014] 本発明の中空糸膜のゼータ電位は以下の方法により測定することができる。

1) 血液処理器を解体して中空糸膜束を取り出し、 1400 ± 50 本を長さ 50 ± 5 mmに切り出し、切り出し端部を塞がないように長手方向の外表面側を樹脂で包埋し、サンプルとする。勿論、紡糸工程を経た製膜後の中空糸膜を上記の本数に束ねて包埋してもよい。

2) ゼータ電位測定装置 (Anton Paar社製 EKA) に上記サンプルを取付け、0.001mol/Lの塩化カリウム水溶液に0.01mol/Lの水酸化カリウム水溶液を加え、pHを10-11に調整した溶液をサンプルである中空糸膜束の開口から通液させゼータ電位を測定する。0.1mol/Lの塩酸を少しずつ加えながら、pHの変化に伴うゼータ電位を測定し、pH7.5におけるゼータ電位を算出する。

本発明におけるゼータ電位の測定法は、中空糸膜の内表面にのみ電解液を通液させること、また、測定に使用する中空糸の本数を多くかつ一定量とすることで、血液と接触する中空糸膜内表面の荷電状態を、再現性良く評価できることが特徴である。

[0015] 本発明においては、中空糸膜のリンの除去特性をリンの総括物質移動係数を用いて表記する。リンの総括物質移動係数は、中空糸膜を公知の方法によりモジュール化し、ダイアライザー性能評価基準に準じたクリアランス測定方法から得られる水系のリンクリアランス値から算出する。即ち、血液側流量200mL/分、透析液側流量500mL/分として、濾過がない条件において血液浄化器の入口と出口のリン濃度を測定し、次の式(1)により総括物質移動係数(K)を算出する。

$$CL(\text{mL/分}) = \{(C_{B(\text{in})} - C_{B(\text{out})}) / C_{B(\text{in})}\} \times Q_B$$

$$K(\text{cm/分}) =$$

$$Q_B / \{A \times (1 - Q_B / Q_D)\} \times \ln\{(1 - CL / Q_D) / (1 - CL / Q_B)\} \quad (1)$$

A: 膜面積 (cm²)

Q_B: 血液側流量 (mL/分) = 200

Q_D: 透析液側流量 (mL/分) = 500

CL: クリアランス (mL/分)

C_{B(in)}: 血液浄化器入口側のリン濃度

C_{B(out)}: 血液浄化器出口側のリン濃度

リン酸イオンを効率的に除去するためには、中空糸膜のリンの総括物質移動係数は高いほど好ましい。例えば、血液透析器の膜面積として比較的一般的な1.5m²のモジュールにおいて、リンのクリアランスが180を超えるものはこれまで知られていない。この値は、血液処理器のリンクリアランスとして従来ない極めて高いレベルにあるといえるが、この値から算出すると総括物質移動係数は概ね0.040cm/分以上となる。従って、従来の血液浄化器にない優れたリンの除去性能を得るには、中空糸膜のリンの総括物質移動係数が0.040cm/分以上であることが好ましい。より好ましくは0.045cm/分以上であり、このレベルであれば1.5m²相当の血液浄化器のリンクリアランスが183に達することがある。

[0016] 本発明の血液浄化用中空糸膜は、骨代謝異常の改善に使用するために前記特徴を有するが、加えて、透析アミロイドーシス等の改善にも適し、長期透析合併症をより効果的に改善する上で、以下に述べる膜特性を兼ね備えることも非常に好ましい。そ

の特性とは、すなわち、低分子量蛋白質とアルブミンとの優れた分画性であり、この特徴をも有する血液浄化用中空糸膜ならば、長期透析合併症の原因物質を複数同時に除去することができるので、きわめて有用である。以下に、本発明のより好ましい態様である分画性について説明する。また、性能発現や安全性の観点から、さらに同時に具備することが望ましい要件として、蛋白質の吸着性、破断強度および破断伸度についても説明する。

- [0017] 本発明でいう低分子量蛋白質とは、長期透析合併症における透析アミロイドーシスの主因物質である β_2 -ミクログロブリンや、主因物質ではないが深く関与していると考えられている α_1 -ミクログロブリン等のことを主として指す。さらには、アルブミンよりも分子量が小さい尿毒症蛋白質であって、長期透析合併症に関与すると考えられるその他の蛋白質も当然含まれる。

本発明においては、このような低分子量蛋白質の透過性能の指標として、重量平均分子量4万のポリビニルピロリドン(以下、PVPという。)の篩係数を採用した。このPVP篩係数は、 β_2 -ミクログロブリンの篩係数や α_1 -ミクログロブリンの篩係数とそれぞれ正の相関を有しているので、中空糸膜の透過性能を、水系の評価系にて簡便かつ安定に測定する代替指標として有効である。また、 β_2 -ミクログロブリン及び α_1 -ミクログロブリンの篩係数は、血清系または血漿系で測定しようとする操作が煩雑になるだけではなく、血清ロットによっては蛋白吸着量等が変化するため、測定毎にばらついて実用的ではない。この理由は定かではないが、血清ロット若しくは血漿ロットにより、膜と蛋白質との相互作用が変化する為ではないかと思われる。このような理由から、本発明では、中空糸膜の孔径を測定する指標として重量平均分子量4万のPVPの篩係数を測定する方法を採用した。

本発明において、長期透析合併症の改善に必要な低分子蛋白質の透過性能を得るには、PVPの篩係数が45%以上であることが好ましく、より好ましくは50%以上である。

- [0018] 一方、上記のように中空糸膜の平均孔径を大きくすることで、低分子量蛋白質の透過性能を高くすると、必然的にアルブミンの篩係数も高くなる。これは、中空糸膜の孔径には通常、ある程度の分布が存在し、平均孔径を上げることによってアルブミンが

通過できる孔の数も増加してしまうからである。このようなアルブミンの篩係数の増大を防ぐため、従来技術では、中空糸膜の選択分離層である緻密層を厚くすることによって多層での濾過を可能にし、選択分離能を高めることを行ってきた。しかし、このように緻密層を厚くすると、血中蛋白質の中空糸膜への吸着量が意外に多くなり、しかも、アルブミンの生体からの漏洩という観点で無視できない程多いことが本発明者らの検討により分かった。これは、蛋白質の中空糸膜への吸着が主に緻密層で起きるためであると推測される。従って、この問題を解決するためには、中空糸膜の緻密層を厚くすることなしに、アルブミンの篩係数を低く維持するあるいは下げることが必要であり、本発明では中空糸膜の孔径分布をよりシャープにする、すなわち分画性を高める方法を採用した。中空糸膜の孔径分布を抑えて分画性を高める具体的手段については、中空糸膜の製造方法として後述する。

- [0019] 本発明でいう高分画性膜とは、低分子量蛋白質の透過性能が高く、しかしアルブミンの除去量は極めて少ない膜のことである。ここで、このアルブミンの除去量とは、アルブミンの篩係数に起因して濾過によって血液中から除かれるアルブミンの総量と、中空糸膜に吸着することによって血液中から失われるアルブミンの総量の和である。従って、アルブミンの除去量を小さくするには、アルブミンの篩係数を小さくし膜を透過する量を減らすこと、且つ、アルブミン(蛋白)の中空糸膜への吸着量を少なくする必要がある。この理由から、アルブミンの篩係数は0.6%以下が好ましく、0.4%以下がさらに好ましい。

また、蛋白質の中空糸膜への吸着量も同時に低く抑えることが好ましく、 $65\text{mg}/\text{m}^2$ であることが好ましい。より好ましくは $60\text{mg}/\text{m}^2$ 以下、最も好ましくは $50\text{mg}/\text{m}^2$ 以下である。蛋白質の中空糸膜への吸着量を $65\text{mg}/\text{m}^2$ 以下に抑えるには、中空糸膜の緻密層の厚みを $1\mu\text{m}$ 〜 $5\mu\text{m}$ に、好ましくは $1\mu\text{m}$ 〜 $3\mu\text{m}$ にするとよい。この範囲よりも緻密層が薄い場合には、アルブミンの篩係数を制御する事ができず、この範囲より厚い場合には、蛋白質の中空糸膜への吸着量が多くなって損失量が増える。

- [0020] 中空糸膜への蛋白質の吸着量を小さくする別の方法は、中空糸膜中の親水性高分子の含有率を適当な範囲に設定することである。中空糸膜中の親水性高分子の

含有率が低い場合には、膜の基本骨格を形成する疎水性高分子の効果が強くなって蛋白質の吸着が促進される。特に、親水性高分子がPVPである場合、中空糸膜中のPVP含有率が低いと蛋白質の吸着が促進される一方で、中空糸膜中のPVP含有率が高いと、中空糸膜からのPVPの溶出が無視できず、しかも、中空糸膜の強度及び伸度物性が低下する等の問題も生じる。従って、中空糸膜中のPVPの含有率は3.0重量%～5.0重量%にすることが好ましい。

また、このように親水性高分子の含有率を制御することは、膜内表面のゼータ電位範囲を制御する上でも効果的である。すなわち、PVP含有率を高めると疎水性高分子の樹脂表面が次第にマスクされるためか、膜内表面のゼータ電位も高まる傾向にあるので、リン除去性能を制御する上でも効果的である。

[0021] 以上のように、血液浄化用中空糸膜において、膜内表面のゼータ電位、血小板付着量、リンの総括物質移動係数、さらには、PVPの篩係数、アルブミンの篩係数、中空糸膜への蛋白質の吸着量を特定の範囲に制御することは重要である。加えて、中空糸膜の破断強度及び破断伸度も、血液浄化用の中空糸膜が兼ね備えるべき重要な物性といえる。なぜなら、破断強度及び破断伸度が低い場合には中空糸膜に容易に欠陥が生じ、血液のリーク等の危険性が高まるためである。従って、本発明の血液浄化用中空糸膜においては、破断強度は $60\text{kg}/\text{cm}^2$ 以上、破断伸度は60%以上が好ましく、より好ましくは破断強度は $70\text{kg}/\text{cm}^2$ 以上、破断伸度は65%以上である。

ゼータ電位が -3.0mV より大きく 0mV 未満であり、上記の分画性と蛋白吸着量を満たし、しかもこのような破断強度と破断伸度も満たす血液浄化用中空糸膜はこれまでに知られていない。

[0022] 中空糸膜の形態は特に限定する必要はなく、いわゆるストレート糸であっても良いが、血液透析に用いる際の拡散効率の観点から、クリンプが付与されている方が好ましい。クリンプの形状は波長と振幅で規定され、それぞれ図1に示すように定義する。波長は 2mm ～ 20mm が好ましく、さらに好ましくは 4mm ～ 8mm である。一方、振幅は 0.1mm ～ 5mm が好ましく、さらに好ましくは 0.2mm ～ 1mm である。

[0023] 次に、本発明の血液浄化用中空糸膜を得る製造方法について具体的に説明する

本発明における血液浄化用中空糸膜の製造方法は、疎水性高分子と親水性高分子及び溶剤を含む紡糸原液を中空内液とともに紡糸口金から吐出する工程、吐出した原液を凝固させる工程、凝固した中空糸膜を乾燥する工程を少なくとも含む。つまり、従来一般的に知られている技術である乾湿式製膜技術を応用する。

[0024] 本発明で言う疎水性高分子は、ポリスルホン系樹脂、ポリエーテルスルホン系樹脂、ポリアミド系樹脂、ポリイミド系樹脂、ポリフェニルエーテル系樹脂、ポリフェニレンスルフィド系樹脂など殆どのエンジニアリングプラスチックを用いることができる。これらのエンジニアリングプラスチックは、以下に述べる親水性高分子とポリマーブレンドして製膜すると孔径制御をしやすい、本発明が目的とする透過領域の中空糸膜を得るのに特に好適である。ここで、「・・・系樹脂」とは、その代表構造だけではなく、構造の一部を改変した修飾物等も同様に含むという意味である。これらの中では、生体適合性や生物学的安全性、耐久性等に優れ、血液浄化用中空糸膜としての使用実績が豊富であるポリスルホン系樹脂（以下、PSf）を用いることが特に好ましい。

[0025] また、本発明の親水性高分子は、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリグリコールモノエステル、デンプン及びその誘導体、カルボキシメチルセルロース、酢酸セルロースなどの水溶性セルロース誘導体で使用でき、これらを組み合わせて使用することも可能だが、紡糸の安定性やPSfとの親和性の観点から、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールが好ましく用いられ、なかでもポリビニルピロリドンの使用が最も好ましい。ポリビニルピロリドン（以下、PVP）は、N-ビニルピロリドンをビニル重合させた水溶性の高分子化合物であり、アイ・エス・ピー社より「プラスドン（商標）」の商品名で、また、ビー・エー・エス・エフ社より「コリドン（商標）」の商品名で市販されており、それぞれいくつかの分子量のものがある。

これらの親水性高分子は、乾湿式紡糸における凝固過程で疎水性高分子の樹脂表面に析出することにより、樹脂表面を親水化して抗血栓性を高める作用がある。また、析出量や析出状態の違いにより、膜内表面のゼータ電位を変化させていると推察される。

[0026] 乾湿式製膜を行うための製膜原液としては、ポリスルホン系樹脂とポリビニルピロリド

ンの両者を共通に溶解する溶剤に溶解混和した溶液が用いられる。該溶剤としては、特に規定するものではなく、例えば、ジメチルアセトアミド(以下、DMAC)、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミド、スルホラン、ジオキサソンの溶媒、あるいは上記2種以上の混合液からなる溶媒が挙げられる。しかし、ポリスルホンに対する溶解性や生体に対する安全性、コスト等を考えるとDMACが好ましい。なお、孔径制御のため、紡糸原液には水などの添加物を加えても良い。

[0027] 次に、チューブインオリフィス型の紡糸口金を用い、該紡糸口金のオリフィスから紡糸原液を、チューブから該紡糸原液を凝固させる為の中空内液とを同時に空中に吐出させる。中空内液は水、または水を主体とした凝固液が使用でき、一般的には紡糸原液に使った溶剤と水との混合溶液が好適に使用される。例えば、0〜60重量%のDMAC水溶液などが用いられる。紡糸口金から中空内液とともに吐出された紡糸原液は、空走部を走行させ、紡糸口金下部に設置した水を主体とする凝固浴中へ導入、浸漬して凝固を完了させる。凝固浴への浸漬の後、中空糸膜は精錬工程を経た後、乾燥機に導入され、乾燥後、巻き取られ、中空糸膜を得る。この時、中空糸膜にクリンプを付与すると、血液透析に用いる時、拡散性能発現を効率的に行う事ができて好ましい。尚、ここでは湿潤状態の中空糸膜を切断後、束状とした後、乾燥しても構わない。

[0028] 本発明における中空糸膜内表面のゼータ電位を発現するために製膜に際して重要なのは、膜の形成、凝固がなされる製膜原液が紡口より吐出されてから凝固浴までの製膜条件を制御することである。特に、乾湿式紡糸における空中走行部の走行時間と走行部の相対湿度の制御と、その後の凝固条件が重要である。製膜原液が紡口から吐出されてから凝固浴中に浸漬されるまでの間に適度に凝固していることが好ましく、そのためには空中走行部の走行時間は0.4秒以上であることが好ましく、さらには0.5秒以上であることが好ましい。空中走行部の走行時間は紡糸速度により管理することができる。空中部の走行時間が0.1秒以下だと膜の凝固が不十分な状態で中空糸膜が凝固浴中に浸漬され、水溶性であるポリビニルピロリドンの凝固浴中へ溶出量が増加し、中空糸膜内に残存するポリビニルピロリドン量が減少し親水化が不十分となり、本発明の膜内表面のゼータ電位を発現させることが困難であるため

に好ましくない。また、その上限については、空中走行距離によって異なるが、空中走行距離が50cmの場合には2.0秒を超えない範囲であるのが好ましい。

[0029] 他の重要な条件としては空中走行部分の湿度がある。空中走行部の相対湿度は70〜95%、さらには75〜90%が好ましい。相対湿度が低いと、凝固浴に浸漬するまでに中空糸膜の形成が充分に行われず、本発明の膜内表面のゼータ電位を支配する適度な膜構造の形成ができない場合があり、中空糸膜間の固着を起こすなど安定した紡糸ができない。反対に、相対湿度が高すぎると、外表面での原液の凝固が促進され、中空糸膜内の孔径が小さくなり血液処理時の透過・拡散抵抗が増大し、溶質の除去効率が悪くなり好ましくない。なお、本発明において、空中走行部とは、紡口から凝固浴までの中空糸膜が移送される全ての領域をいう。

[0030] 中空糸膜内表面のゼータ電位を制御する製造方法は前記のとおりであるが、長期透析合併症をより効果的に改善できる中空糸膜を得るには、例えば、低分子量蛋白質とアルブミンとの分画性を高めることが重要である。本発明者らの知見によれば、PVPの篩係数が45%以上で、アルブミンの篩係数を0.6%以下になるような分画性の良い中空糸膜を製膜するには、乾燥前(湿潤状態)の中空糸膜の孔径を小さくする必要があった。その理由は、湿潤状態の中空糸膜は乾燥により構造変化を受けるが、この構造変化が不適切な場合、アルブミンの中空糸膜からの漏出に繋がるからである。従って、具体的には、乾燥前の中空糸膜のPVP篩係数は95%以下であることが好ましく、90%以下がより好ましい。このように、中空糸膜乾燥前後の構造変化、言い換えれば、湿潤状態から乾燥状態への構造収縮を小さく押さえる必要がある。そのためには、後述する方法の他に、紡速を遅くする事や、紡糸原液のポリマー濃度を高くする事によって、中空糸膜の強度及び伸度を高くする方法があげられる。

[0031] 構造収縮を小さく抑える第一の方法は、凝固浴の温度を高くすることであり、凝固浴温度を80℃以上、好ましくは85℃以上、さらに好ましくは90℃以上にする。その機序については明確ではないが、凝固浴を高温にして紡糸を行った場合は中空糸膜の孔径が大きくなるため、平均孔径を制御する上で中空内液中の溶剤濃度を落とす必要がある。そうすると、中空糸の凝固力が強くなり、空走部でより強固な緻密層が形成される。その結果、構造収縮が抑えられると推測される。一方、凝固浴温度が高

過ぎる場合、作業性が著しく悪化するため、100℃以下であることが好ましい。

[0032] 構造収縮を小さく押さえるもう一つの重要な要素は、空中走行部分の溶剤(DMA C)ガス濃度である。紡口から吐出された中空糸膜は空中走行中に相分離により、構造形成されるが、空中走行部分の温度、湿度のみならず溶剤ガス濃度が構造形成に及ぼす影響が大きい事を新たに見出した。空中走行部の溶剤濃度が低い場合、構造収縮が大きくなる方向にあり、エアプロセッサー等で温湿度をコントロールした風を空中走行部に導入する時に顕著である。この理由は定かではないが、空中走行部での糸外表面からの溶剤の蒸発が顕著になり、外表面のポリマー濃度が上昇した状態で凝固浴に入る為、より大きな収縮力が働くものと考えられる。

一方、空中走行部に溶剤ガスを導入した場合、構造収縮が少なくなる。これは、糸外表面近傍のガスの拡散層が厚くなる影響で糸からの溶剤ガスの蒸発が少なくなり、凝固浴での収縮を抑えるためと推測される。空中走行部での最適な溶剤ガス濃度は150ppm以上1000ppm以下である。150ppm以下では構造収縮を抑える事が困難であり、1000ppm以上では作業環境の悪化や糸外表面側の未凝固が問題となる。溶剤ガス濃度の測定方法はガス検知管、ガス検知器、ガスクロマトグラフィー等で測定可能だが、ガス検知管での測定が容易で好ましい。

空中走行部での溶剤濃度をこの範囲にするためには、空中走行部を密閉し、その中に溶剤ガスを導入する、凝固浴の溶剤濃度を上げる、空中走行部フード内に溶剤を供給する等の方法があるが、いずれの方法を用いても、また、組み合わせて使用しても構わない。なお、空中走行部フードとは落下部の囲いの事を言う。

[0033] 中空糸膜への蛋白吸着量を低減のため緻密層の厚みを適当な範囲に設定するには、中空内液の組成、紡糸原液粘度、吐出時の紡糸原液の温度などを適宜に決定する必要がある。例えば、中空内液中のPSfに対する貧溶剤の量が低いと、凝固力が弱くなるため穏やかに凝固が進み、緻密層は疎で厚い構造になる。逆に、中空内液中のPSfに対する貧溶剤の量が高いと、緻密層は密で薄い構造となる。紡糸原液粘度が高い場合には、凝固時にポリスルホン系ポリマーの移動が抑えられ、同条件で粘度が低い場合に比べて、緻密層は厚くなる。逆に、吐出時の紡糸原液の温度が高い場合には、凝固時にPSfの移動が促進され、同条件で紡糸原液の温度が低い

場合に比べ、緻密層が薄くなる。その他、紡糸ドラフトや、紡糸口金から凝固浴までの空走部の距離、紡糸口金のサイズ、紡速などにも影響され、膜の透過性能との兼ね合いや、強伸度、目的等を考慮して組み合わせて諸条件を設定する必要がある。

また、中空糸膜への蛋白吸着量を低減させるため、中空糸膜中のPVPの濃度を適当な範囲に設定するには、紡糸原液中のPSfに対するPVPの混合比率を0.2〜0.5にすると好ましい。

[0034] 中空糸膜の強度及び伸度を向上させるためには、製膜工程を通じて中空糸膜1本にかかるテンションを小さくする必要がある。通常、孔径の増加に伴い中空糸膜の強度及び伸度は低下する。これは、中空糸膜中の空孔率が増加することに起因すると推測される。本発明では、張力変動を緩和し、一定張力で巻き取る装置を使用する事等により、紡糸から乾燥までの全工程を通じて中空糸膜1本にかかるテンションを小さくなるようにした結果、孔径が大きいにも関わらず強度や伸度が十分高い中空糸膜が製造できることを見出した。この際、紡糸から乾燥までの全工程を通じて中空糸膜1本にかかるテンションの最大値は2.5g未満であることが好ましく、0.1g〜2.5gがより好ましい。この理由は定かではないが、従来技術では工程内で中空糸膜が延伸されて、強度、伸度が低下していたのではないかと、工程内でのテンションが小さいほど、膜中のポリマー同士が密に結びつき、同一空孔率であっても強度や伸度が大きくなるのではないかと、事等が推測される。

[0035] 中空糸膜へのクリンプの付与方法については、中空糸膜を回転した2つのギアの隙間に連続的に供給しながら、ギアの型を付与方法や、ボビンに巻き取った中空糸膜を熱処理することによりクリンプ形状を付与方法などがあるが、特にこれらに限定されるものではない。

[0036] 本発明の血液浄化器は、例えば、特開平11-90186号公報や特開2003-265934号公報に記載されている公知の方法を参照して、本発明の中空糸膜をモジュール化すれば得ることができる。

すなわち、中空糸膜を数百本から数万本束ねた中空糸束を、透析液流通用の二本のノズルを両端部近傍に有するプラスチック製の筒状容器に装填し、その両端部をポリウレタン樹脂等の硬化性樹脂を用いてポッティング加工する。ポッティング樹脂

が硬化すると中空糸束は筒状容器の内面に固定されるので、硬化した樹脂を切断し、両端部に中空糸膜の開口端を形成すれば、筒状容器の両端部において中空内部と中空外部とが隔壁により隔絶されたモジュール構造となる。このモジュールの両端部に、血液流通用のノズルを有するヘッダーキャップを取り付けた後、滅菌処理を行って血液浄化器として用いる。

血液処理にあたっては、中空糸膜内側に血液を流し、さらにその外側には電解質を含んだ透析液等を流す。さらに、血液側および／または透析液側のポンプ流量を制御する等して濾過圧をかけることにより、血液中の老廃物あるいは有害物を透析液側に拡散および濾過の原理によって除去する。

実施例

[0037] 以下に実施例及び比較例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれにより何ら限定されるものではない。

(リンのクリアランスの測定)

リンのクリアランスの測定は、中空糸膜を所定の膜面積になるようにモジュール化し、血液浄化器とした上で、ダイアライザー性能評価基準(昭和57年9月日本人工臓器学会編)に準じて実施する。製品についてはそのまま測定する。

血液側に無機リンの5mEq/L生理的食塩水溶液(磷酸一ナトリウムとリン酸二ナトリウムの各5mEq/L溶液を1:4の比率で混合したpH7.4の水溶液)を血液側流量200mL/分で循環し、透析液側には生理的食塩水を透析液側流量500mL/分で流して濾過がない条件で透析を行い、血液入口側および出口側から循環液をサンプリングする。サンプリングした液中のリン濃度の測定は、モリブデンブルー発色法により行い、以下の式(2)によりクリアランスを算出する。なお、乾燥状態にある血液処理器については、湿潤化処理を行い60分以上経過した後測定に使用する。

$$\text{リンクリアランス (mL/分)} = \{(C_{B(in)} - C_{B(out)}) / C_{B(in)}\} \times Q_B \quad (2)$$

$C_{B(in)}$: 血液浄化器入口側のリン濃度

$C_{B(out)}$: 血液浄化器出口側のリン濃度

Q_B : 血液側流量(mL/分) = 200

[0038] (抗血栓性の測定)

抗血栓性は、血小板の中空糸膜内表面への付着量を指標としており、in vitroでの血小板内乳酸脱水素酵素(LDH)活性を測定することにより求められる。これは、血小板数とLDH活性の間に強い相関があるため、付着した血小板数をLDH活性により測定できるというものである。

具体的には、以下の方法により行う。

- 1) 60本×15cmのミニモジュールを作製する。
- 2) 該ミニモジュールに25mLの生理食塩水を通液して洗浄する。
- 3) 該ミニモジュールにヘパリンを加えたヒト血液を血液線速度1.25cm/秒で5分通液した後、生理食塩水で洗浄する。
- 4) 洗浄後のミニモジュールから中空糸膜を取り出し、該中空糸膜を細かくカットし、0.5重量% Triton-X(キシダ化学社製)/PBS(-)(日水製薬製 ダルベッコ)中で血小板からLDHを溶出させる。
- 5) LDHが、 β -Nicotinamide adenine dinucleotide reduced form(β -NADH SIGMA社製 N8129)の存在下でピルビン酸を基質とするとき乳酸を生成するので、この際のNADHの減少速度を吸光度変化から測定し、LDH活性を算出し血小板数に換算する。

また、詳述しないが、中空糸膜内表面を走査型電子顕微鏡により観察し、膜内表面に付着した血小板付着数を直接カウントする、あるいは画像解析で定量化することによっても確認できる。

[0039] (PVPの篩係数)

中空糸膜をサンプリングして有効長18cmのミニモジュールを作成する。なお、ミニモジュールを構成する中空糸膜は湿潤状態でも乾燥状態でも構わない。これに1/15(mol/L)の磷酸緩衝溶液に溶解した重量平均分子量約4万のPVP(K-30;ISP社製)3重量%水溶液を通液しながら、膜間圧力差200mmHg、線速1cm/秒、温度25℃にてフロー法で濾過を行う。この際の元液と濾液から次の式(3)で求められる値をPVPの篩係数と定義する。

$$\text{PVPの篩係数} = (\text{濾液のPVP濃度} / \text{元液のPVP濃度}) \times 100(\%) \quad (3)$$

ここで濾液は通液後20分から25分の5分間サンプリングする事とする。

[0040] (アルブミンの篩係数)

生理食塩水を加えて総タンパク濃度を6.5g/dLに調整した牛血清を元液とし、これを線速0.4cm/秒でミニモジュールに通液し、膜間圧力差25mmHgの圧力をかけて濾液を採取する。元液と測定環境の温度は25℃とする。また、ミニモジュールを構成する中空糸膜は湿潤状態でも乾燥状態でも構わない。続いて、アルブミンの濃度をBCG法によって求め、次の式(4)で求められる値をアルブミンの篩係数と定義する。

アルブミンの篩係数＝

$$(\text{濾液のアルブミン濃度} / \text{元液のアルブミン濃度}) \times 100(\%) \quad (4)$$

ここで、篩係数は60分間通液後の値を使用する。

[0041] (蛋白吸着量)

中空糸膜への蛋白吸着量は、アルブミンの篩係数を測定し終わったミニモジュールを使用して測定する。

まず、そのミニモジュールから14cmの中空糸膜を150本抜き取り、2～3mmの長さにカットしサンプル瓶に入れる。その後、中空糸膜の中空内部及び膜厚部分に含まれている牛血清を洗うために、サンプル瓶に生理食塩水を入れ、30分放置した後廃液する。この作業を3回繰り返して、洗浄完了とする。洗浄後の中空糸膜が入ったサンプル瓶に、0.1(mol/L)の磷酸緩衝溶液に1重量%のラウリル硫酸ナトリウムを加えた溶液(SDS溶液)を5mL加え、4時間攪拌を行い、中空糸膜に吸着していた蛋白を遊離させる。攪拌後、SDS溶液中の蛋白の濃度をBCG法によって求め、次の式(5)から中空糸膜への蛋白吸着量を算出する。

中空糸膜への蛋白吸着量＝SDS溶液中に遊離した蛋白の量／使用したミニモジュールに含まれる中空糸膜の内表面積の総和 (5)

[0042] (緻密層の厚み)

中空糸膜断面の透過型電子顕微鏡の像を断面方向に一定の幅で区切る。それらの区画毎に画像解析を行って、空間内にポリマー部分が占める割合(組織率)を求め、この操作を中空糸膜内側から中空糸膜外側に向けて行くと、中空糸膜断面方向での組織率の分布または変化を定量化できる。本発明では、画像解析の幅を0.5μm～

1. $0\mu\text{m}$ として画像解析したとき、組織率の最も高かった区画から30%以内の組織率にある部分を緻密層と定義し、その厚みを測定する。

[0043] (中空糸膜中のPVPの含有率)

事前に乾燥した中空糸膜0.1gを、N-メチル-2-ピロリドン2mLに完全に溶解する。次に、その溶液に55℃の注射用蒸留水を99mL加え攪拌し、注射用蒸留水中にPVPを抽出させる。この水溶液中のPVPを、GPC(ゲルパーミエーションクロマトグラフィー)にて定量する。事前に、測定する中空糸膜の原料に使われているPSfとPVPを、所定の割合で混合し、上記と同様な操作を行い、PSfとPVPとの混合割合と、GPCでのPVPのピークエリアとの相関をとり、検量線を作成する。この検量線を利用して、中空糸膜中のPVPの含有率を算出することができる。

[0044] (破断強度および破断伸度)

引張り試験機(EZ Test series、島津製作所製)のチャック部に、乾燥した1本の中空糸膜を固定する。この際、中空糸膜の長さは20cmである。また、得られる中空糸膜が湿潤状態であった場合、熱風を送風する乾燥機を用い約90℃の温度で、測定前に中空糸膜を乾燥する。30cm/分の速度で中空糸膜を引っ張り、中空糸膜が破断したときの応力と伸びを測定する。中空糸膜が破断したときの応力を、中空糸膜断面積で除した値を破断強度とし、中空糸膜が破断したときの伸びを、測定前の中空糸膜の長さである20cmで除した値を伸度とする。

[0045] (実施例1)

PSf(ソルベイ社製、P-1700)17重量部、PVP(アイ・エス・ピー社製、K-90)4重量部、ジメチルアセトアミド(以下、DMAC)79重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。中空内液にはDMAC41重量%水溶液を用い、スリット幅 $50\mu\text{m}$ の紡糸口金から吐出させた。この際、吐出時の紡糸原液の温度は60℃であった。また、空中走行部は相対湿度が95%になるようにフードで覆い、さらに、DMACのガスを導入し、空中走行部のDMACガス濃度を470ppmになるように調整した。次に50cm下方に設けた水よりなる90℃の凝固浴に浸漬させ、その後、精錬浴と160℃に制御した乾燥機内を通過させ、中空糸膜を巻き取った。この際、空中走行部での走行時間を1秒とするため紡速を30m/分とした。製膜工程において中空糸膜にかかるテンシ

ヨンの最大値は2.3gであった。尚、乾燥後の膜厚を45 μ m、内径を200 μ mに合わせるように紡糸原液、中空内液の吐出量を調製した。得られた中空糸膜を1.5m²になるようにケースに充填しポッティングしてモジュールとした。さらに、湿潤状態で γ 線照射して血液処理器を得た。

この血液処理器を用いてリンのクリアランスを測定し、その値から総括物質移動係数(K)を算出した。該血液処理器を解体して取り出した中空糸膜をもちいて、pH7.5でのゼータ電位、血小板付着量、PVPの篩係数、アルブミンの篩係数の測定ならび膜への蛋白吸着量、破断強度、破断伸度、緻密層の厚さ、膜中のPVPT含有率について測定した。なお、PVPの篩係数の測定に使用したPVPのK値は30.5であった。

本実施例、他の実施例、比較例についての実施条件及び測定結果を表1及び表2に示す。

[0046] (実施例2)

PSf(ソルベイ社製、P-1700)18重量部、PVP(アイ・エス・ピー社製、K-90)7重量部、ジメチルアセトアミド(以下、DMAC)75重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。中空内液にはDMAC44%水溶液を用い、スリット幅50 μ mの紡糸口金から吐出させた。空中走行部は相対湿度が70%になるようにフードで覆い、さらに、DMACのガスを導入し、空中走行部のDMACガス濃度を870ppmになるように調整した。以下実施例1と同様の方法で血液処理器を得た。

[0047] (実施例3)

PSf(ソルベイ社製、P-1700)16重量部、PVP(アイ・エス・ピー社製、K-90)3.5重量部、ジメチルアセトアミド(以下、DMAC)81.5重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。中空内液にはDMAC46%水溶液を用い、スリット幅50 μ mの紡糸口金から吐出させた。空中走行部は相対湿度が90%になるようにフードで覆い、さらに、DMACのガスを導入し、空中走行部のDMACガス濃度を270ppmになるように調整した。以下実施例1と同様の方法で血液処理器を得た。

[0048] (実施例4)

空中走行部での走行時間を0.5秒となるように、紡速を60m/分とした以外は、実

施例1と同様の方法で血液処理器を得た。

[0049] (実施例5)

凝固浴温度を75℃にした以外は、実施例3と同様の方法で血液処理器を得た。

[0050] (実施例6)

DMACのガスを導入せず、空中走行部のDMACガス濃度を90ppmにした以外は、実施例1と同様の方法で血液処理器を得た。

[0051] (実施例7)

PSf(ソルベイ社製、P-1700)21重量部、PVP(アイ・エス・ピー社製、K-90)3重量部、ジメチルアセトアミド(以下、DMAC)79重量部にした以外は実施例1と同様の方法で血液処理器を得た。

[0052] (実施例8)

製膜工程において中空糸膜にかかるテンションの最大値を2.8gにした以外は、実施例1と同様の方法で血液処理器を得た。

[0053] (実施例の結果)

実施例1〜4は、抗血栓性を保ちつつリンの除去性能に優れており、さらに、低分子蛋白の高い除去性能を有しながらも、有用タンパクであるアルブミンのリークを低く抑えるという分画性に優れた除去性能と、血液リークの危険も少ないという優れた安全性とを備えた中空糸膜であることがわかった。

実施例5及び実施例6で得られた中空糸は、実施例1〜4に比べると、アルブミンの透過率が多少高く、実施例7で得られた中空糸膜は、蛋白吸着量が多く、実施例8で得られた中空糸は、破断強度及び伸度が低い中空糸膜であったが、いずれも抗血栓性を保ちつつリンの除去性能は優れていることがわかった。

以上の実施例の結果から、本発明の中空糸膜内表面のゼータ電位を得る製造条件において、凝固浴温度または空中走行部の溶剤濃度を所望の範囲に設定すると、低分子量蛋白質とアルブミンとの分画性にも優れる中空糸膜が得られることが分かる。また、紡糸原液中のPSfに対するPVPの混合比率を所望の範囲に設定すると、膜の蛋白吸着量が低く抑えられ、さらにテンションを所望の範囲に設定すると、破断強度および破断伸度にも優れる中空糸膜が得られることも分かる。このように、本発

明の中空糸膜は、リンを除去して骨代謝異常を改善するのに有用であるばかりではなく、製造条件のさらなる制御によって、透析アミロイドーシスを改善するのにも有用な中空糸膜が得られる。従って、長期透析合併症をより効果的に改善するのに適した膜特性を具備している。

また、このような本発明の中空糸膜を用いた血液浄化器は、優れたリンの除去性能を示した。

[0054] (比較例1)

空中走行部での走行時間を0.3秒となるように、紡速を80m/分とした以外は、実施例4と同様の方法で血液処理器を得た。

得られた中空糸膜は、膜内表面のpH7.5でのゼータ電位が-4.8mVと負電荷が強く、リンの総括物質移動係数が小さい中空糸膜であった。

[0055] (比較例2)

空中走行部での相対湿度を60%以外は、実施例1と同様の方法で血液処理器を得た。得られた中空糸膜は、膜内表面のpH7.5でのゼータ電位が-3.3mVと負電荷が強く、リンの総括物質移動係数が小さい中空糸膜であった。

[0056] (比較例3)

PSf(ソルベイ社製、P-1700)18重量部、PVP(BASF社製、K-90)4.8重量部、ジメチルアセトアミド(以下、DMAC)77.2重量部からなる均一な紡糸原液を作成した。中空内液にはDMAC52重量%水溶液を用い、スリット幅50 μ mの紡糸口金から吐出させた。この際、吐出時の紡糸原液の温度は60℃であった。また、空中走行部をフードで覆い、その中に水蒸気を含んだ窒素ガスを流すことにより、フード内を相対湿度54.5%、温度を51℃にコントロールした。このとき、空中走行部のDMACガス濃度は30ppmであった。次に96cm下方に設けた水よりなる75℃の凝固浴に浸漬させ、中空糸膜を巻き取った。この際、紡速は80m/minであった。巻き取った糸束を切断後、束の切断面上方より80℃の熱水シャワーを2時間かけて洗浄することにより膜中の残溶剤を除去した。この膜をさらに87℃の熱風で7時間乾燥して中空糸膜を得た。以下実施例1と同様の方法で血液処理器を得た。

得られた中空糸膜は、膜内表面のpH7.5でのゼータ電位が-5.2mVと負電荷が

強く、リンの総括物質移動係数が小さい中空糸膜であった。

[0057] (比較例4)

落下部フード内を密閉し、落下部フード内でDMACをガラス容器に入れて炊き上げ、落下部内DMAC濃度を1500ppmになるようにDMAC量を調整した。中空糸膜は直接凝固浴に浸漬するようにガラス容器の位置を調整し、それ以外は実施例1と同様の方法で中空糸膜を得た。

得られた中空糸膜は膜同士が固着気味であり、約50%程度の確率で乾燥時、中空潰れが発生したため、評価測定を省略した。中空糸膜の外表面を走査型電子顕微鏡で観察したところ、孔が小さく、数も少なかった。空中走行部のDMAC濃度が高すぎ、膜の外表面の構造形成に悪影響を与えたためと思われる。

[0058] (比較例5)

フレゼニウス社製のポリスルホン製血液処理器F80S(ロット番号CCC121)を用いた以外は、実施例1と同様の方法で測定した。この中空糸膜は膜内表面のpH7.5でのゼータ電位が-3.9mVと負電荷が強く、リンの総括物質移動係数が小さい中空糸膜であった。

[0059] (比較例6)

ニプロ社製のポリエーテルスルホン製血液処理器PES-150D(ロット番号02D29)を用いた以外は、実施例1と同様の方法で測定した。この中空糸膜は膜内表面のpH7.5でのゼータ電位が-10.6mVと負電荷が強く、リンの総括物質移動係数が小さい中空糸膜であった。

[0060] (比較例7)

旭メディカル社のポリスルホン製人工腎臓APS-150U(ロット番号L37L7U-T)を用いた以外は、実施例1と同様の方法で測定した。この中空糸膜は膜内表面のpH7.5でのゼータ電位が-6.67mVと負電荷が強く、リンの総括物質移動係数が小さい中空糸膜であった。

[0061] [表1]

	空中走行部の 相対湿度 (%)	空中走行部の 走行時間 (秒)	凝固浴温度 (°C)	空中走行部の 溶剤濃度 (ppm)	原液中の PVP/PSF比 (-)	走行部の テンション (g)
実施例 1	95.0	1.0	90	470	0.24	2.3
実施例 2	70.0	1.0	90	870	0.39	2.3
実施例 3	90.0	1.0	90	270	0.22	2.3
実施例 4	95.0	0.5	90	470	0.24	2.3
実施例 5	90.0	1.0	75	270	0.22	2.3
実施例 6	95.0	1.0	90	90	0.24	2.3
実施例 7	95.0	1.0	90	470	0.14	2.3
実施例 8	95.0	1.0	90	470	0.24	2.8
比較例 1	95.0	0.3	90	470	0.24	2.3
比較例 2	60.0	0.8	90	470	0.24	2.3
比較例 3	54.5	0.7	75	30	0.22	2.3
比較例 4	95.0	1.0	90	1500	0.24	2.3
比較例 5	-	-	-	-	-	-
比較例 6	-	-	-	-	-	-
比較例 7	-	-	-	-	-	-

[0062] [表2]

	膜内表面のゼータ電位 (mV)	リンの総括物質移動係数 (cm ² /分)	血小板付着量 (個/cm ²)	PVPの篩係数 (%)	アルブミンの篩係数 (%)	蛋白吸着量 (mg/cm ²)	破断強度 (kg/cm ²)	破断伸度 (%)	緻密層の厚さ (μm)	膜のPVP含有率 (%)	リンのクリアランス (mL/分)
実施例 1	-0.20	0.042	6.3×10^3	50.2	0.18	29	71.0	70	3.0	3.8	181
実施例 2	-0.18	0.045	6.4×10^3	49.0	0.14	58	69.5	69	4.5	4.7	183
実施例 3	-0.25	0.042	6.6×10^3	68.4	0.55	22	62.7	64	1.5	3.5	181
実施例 4	-2.70	0.041	6.2×10^3	53.2	0.35	36	70.0	63	3.5	3.2	180
実施例 5	-0.20	0.041	6.6×10^3	45.8	0.62	30	66.2	66	1.5	3.7	180
実施例 6	-0.23	0.041	6.5×10^3	47.2	0.68	45	68.8	71	3.0	3.8	180
実施例 7	-0.13	0.042	7.2×10^3	45.0	0.22	89	79.3	65	3.0	2.7	181
実施例 8	-0.10	0.043	6.8×10^3	53.1	0.24	34	57.8	56	3.0	4.0	182
比較例 1	-4.80	0.031	6.5×10^3	55.1	0.44	32	64.1	60	3.5	3.2	167
比較例 2	-3.30	0.036	6.7×10^3	53.4	0.20	35	72.1	70	3.0	3.5	174
比較例 3	-5.20	0.034	6.0×10^3	70.5	0.72	30	62.0	60	3.0	4.1	172
比較例 4	中空部潰れのため測定せず										
比較例 5	-3.90	0.038	6.7×10^3	-	-	-	-	-	-	-	174
比較例 6	-10.60	0.031	8.4×10^3	-	-	-	-	-	-	-	167
比較例 7	-6.67	0.034	6.0×10^3	-	-	-	-	-	-	-	172

産業上の利用可能性

[0063] 本発明の血液浄化用中空糸膜は、膜内表面のゼータ電位を特定の範囲に限定することにより、抗血栓性を保ちながらリンの除去性能に優れている。その結果、体内のリン除去不良に起因する骨代謝異常を改善する血液浄化用中空糸膜として有用である。

また、本発明の血液浄化用中空糸膜は、リンの除去性能のみならず、低分子蛋白質とアルブミンとの分画性にも優れるものがあるので、これを用いた血液浄化器は、透析アミロイドーシス等も改善するのに有用な血液浄化用中空糸膜となり、長期透析合併症の改善により効果的に貢献できる。

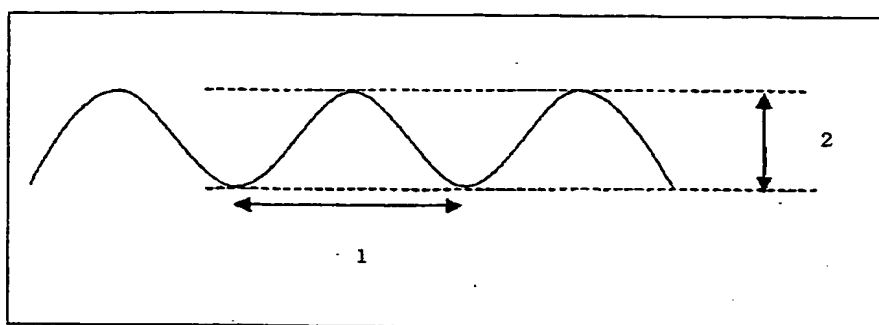
請求の範囲

- [1] 膜の内表面から外表面までが一体的に連続した構造からなり、かつ、疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜において、当該中空糸膜の中空糸内側にのみ電解質溶液が流動するように外表面側を樹脂包埋したサンプルを使用して0.001モル／リットルの塩化カリウム水溶液を電解質として測定した場合の中空糸膜内表面のゼータ電位がpH7.5において-3.0mVより大きく0mV未満であることを特徴とする血液浄化用中空糸膜。
- [2] 前記中空糸膜が、
- (a) 重量平均分子量4万のポリビニルピロリドン水溶液を用いた濾過試験において、ポリビニルピロリドン篩係数が45%以上で、
 - (b) 牛血清を用いた濾過試験において、アルブミンの篩係数が0.6%以下で、
 - (c) 中空糸膜への蛋白吸着量が65mg/m²以下で、
 - (d) 中空糸膜の破断強度が60kg/cm²以上で、
 - (e) 中空糸膜の破断伸度が60%以上である、
- 請求項1に記載の血液浄化用中空糸膜。
- [3] 疎水性高分子が、ポリスルホン系樹脂である請求項1又は2に記載の血液浄化用中空糸膜。
- [4] 親水性高分子が、ポリビニルピロリドンである請求項1〜3のいずれかに記載の血液浄化用中空糸膜。
- [5] (f) 中空糸膜中のポリビニルピロリドン濃度が3.0〜5.0重量%である、請求項4に記載の血液浄化用中空糸膜。
- [6] リンの総括物質移動係数が、0.040cm/分以上である請求項1〜4に記載の血液浄化用中空糸膜。
- [7] (g) 緻密層の厚さが1〜5μmである、請求項1〜6のいずれかに記載の血液浄化用中空糸膜。
- [8] 請求項1〜7のいずれかに記載の中空糸膜を透析液流通用の二本のノズルを有する筒状容器の内部に收容し、中空糸膜の中空内部と中空外部とを膜壁により隔絶するように容器の両端をポッティング加工し、その両端に血液流通用のヘッダーキャップ

プを取り付けた血液浄化器。

- [9] 膜面積 1.5m^2 におけるリンのクリアランスが $180\text{mL}/\text{分}$ 以上である請求項8に記載の血液浄化器。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61M1/18, B01D69/08, B01D69/12, B01D71/44, B01D71/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61M1/18, B01D69/08, B01D71/68

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 4-7024 A (Teijin Ltd.), 10 January, 1992 (10.01.92), Full text; all drawings (Family: none)	1-9
Y	JP 6-7431 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 18 January, 1994 (18.01.94), Full text; all drawings & US 5407581 A & EP 561379 A1	1-9
Y	JP 10-243999 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 14 September, 1998 (14.09.98), Full text; all drawings (Family: none)	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 December, 2004 (14.12.04)Date of mailing of the international search report
11 January, 2005 (11.01.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017082

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 9-79524 A (Toray Industries, Inc.), 18 March, 1997 (18.03.97), Full text; all drawings & US 6355730 B1 & EP 750936 A1	1-9

BEST AVAILABLE COPY

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61M1/18, B01D69/08, B01D69/12,
B01D71/44, B01D71/68

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61M1/18, B01D69/08, B01D71/68

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 4-7024 A (帝人株式会社), 1992. 01. 10, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-9
Y	JP 6-7431 A (旭メディカル株式会社), 1994. 01. 18, 全文, 全図 &US 5407581 A &EP 561379 A1	1-9
Y	JP 10-243999 A (旭メディカル株式会社), 1998. 09. 14, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 12. 2004

国際調査報告の発送日

11. 1. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

寺澤 忠司

3E

9623

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 9-70524 A(東レ株式会社), 1997. 03. 18, 全文, 全図 &US 6355730 B1 &EP 750936 A1	1 - 9